


HYDRERINGSTILSTAND OG RISIKO FOR DEKOMPRESJONSSYKDOM HOS DYKKERE I SHARM EL SHEIKH, EGYPT.


ABSTRACT


Decompression sickness (DCS) is a complex illness involving various pathological effects on the body caused by bubbles formed during and after SCUBA diving. The suggested risk factors for DCS are many and their influence disputed. Dehydration is one of these risk factors, but hardly any studies have been done covering the relationship between dehydration and DCS in humans. Animal studies are not conclusive and the compatibility to humans questionable.

In this study, 468 divers without DCS symptoms was asked to participate and their hydrationstatus was monitored by taking urine samples and measuring urine specific gravity (USG) before and after diving. Hydration status in patients admitted to Sharm el Sheikh Hyperbaric Medical Centre with symptoms of DCS was measl by the same method. Water consumption during the diving day was documented, together with dive-profiles and individual data (age, sex, height weight etc.).

The results showed that about one third of all divers were dehydrated before diving, but it was, because of hyperbaric diuresis, not possible to state the divers post-diving hydration level utilizing this method. 50 % of the treated DCS patients appeared to be relatively dehydrated. Water consumption was not significantly different in the two groups.

The amount of data is too little and the USG measured post-dive in non-DCS divers are not comparable to USG values in the urine from DCS patients. It is therefore impossible to confirm or exclude dehydration as a risk factor for DCS based on this study. Another study should be conducted based on plasma osmolality in DCS patients with their dive buddies as control group.



The strong theoretical backgrounr dehydration as a risk factor for DCS, together with increased dehydration caused by hyperbaric diuresis, can not be ignored, and all divers, especially in warm climates should be encouraged to stay well hydrated during diving.



INNLEDNING

En av de første til å se systematisk sammenheng mellom nitrogen, bobledannelse og utvikling av dekompresjonssykdom var Bert [1]. Hill [2] og Levy [3] konkluderte også tidlig på 1900 tallet med at dekompresjonssykdom var forårsaket av inert gass bobler i blod og vev ut ifra oppdagelser gjort ved obduksjon av dykkere og gruvearbeidere forulykket etter arbeid under høyt trykk. Siden den tid har det hersket liten tvil om at bobledannelse og boblenes virkning på omkringliggende vev legger grunnlaget for utvikling av dekompresjonssykdom [4].

Risikofaktorene for å danne bobler og utvikle dekompresjonssykdom er derimot et omstridt tema. Mange faktorer er fremlagt, men få har til nå blitt fullstendig bevist å spille en avgjørende rolle. Få motstrider at økende dykkedybde, lenger eksponering for høyt trykk og for rask dekompresjon øker dannelsen av bobler hos dykkeren, mens faktorer på individplan, som alder og fysisk form er mer usikre. I denne forskningen finnes det mange fallgruver, og ett av de største problemene er det faktum at det kan detekteres ”stille bobler” i venøst blod etter nesten hvilket som helst sportsdykk. Disse boblene fører ikke til utvikling av symptomer på dekompresjonssykdom og vil elimineres gradvis gjennom lungene etter endt dykk.

Et annet ”problem” innen denne forskningen er den lave frekvensen av dekompresjonssykdom. Bare 1 - 3 av 10 000 fritidsdykk ender med behandlingstrengende symptomer [5-7]. I tillegg er mye av forskningen innen dykkemedisin gjort på yrkesdykkere som utsettes for mye mer ekstreme forhold og høyere trykk enn en vanlig sportsdykker. En del dyreforsøk har vært gjort, spesielt med gris og hund, men disse har vist sprikende resultater for flere av de foreslåtte risikofaktorer. Teknikkene som er brukt for å registrere forandringer forårsaket av dekompresjonssykdom har heller ikke vært fullstendig standardiserte og det er derfor vanskelig å sammenlikne de forskjellige forskningssentres resultater.

Det finnes mange uskrevne sannheter rundt hvilke faktorer som øker risikoen for dekompresjonssykdom. Enhver sportsdykker i tropiske farvann får klar beskjed hver dag på dykkebåten; ”husk på å drikke mye vann, blir du dehydrert har du større sjanse for å utvikle dykkersyke”. Erfarne dykkemedisinere i disse områdene ser mange pasienter med symptomer på dekompresjonssykdom hvert år, og de er ikke i tvil; de fleste som havner i trykkamrene deres er dehydrerte. Det viste også en journalgjennomgang av alle behandlede dekompresjons – tilfeller i tidsrommet 1993 og 2005 i Sharm el Sheikh, Egypt [8]. Men gjør dehydreringen dykkeren mer utsatt for å få dekompresjonssykdom? Er dehydreringen en direkte årsak til økt bobledannelse? Akselererer dehydreringen en dekompresjonssykdom som allerede har oppstått? Eller er rett og slett de fleste som dykker i (sub)tropiske områder relativt dehydrerte på grunn av varmen?

Søk i litteraturen gir få svar når det gjelder dehydrering og utvikling av dekompresjonssykdom. En av de få artiklene jeg fant var en case – rapport fra Tyskland som beskrev ett tilfelle hvor eneste identifiserte risikofaktor for utvikling av nevrologisk dekompresjonssykdom var dehydrering som følge av intens jogging etter endt dykk [9]. Dykkeren hadde ikke overskredet noen tabellgrenser (dykkealgoritmer som angir hvor lenge det teoretisk sett er sikkert å oppholde seg ved de forskjellige dybder), men det har vist seg at 50 – 80 % [10-14] av dekompresjonssykdom pasientene faktisk har utført dykk innenfor disse grensene for ”sikker” dykking. Jeg bestemte meg derfor for å se nærmere på forholdet mellom dehydrering og dekompresjonssykdom og formulerte følgende hypotese;

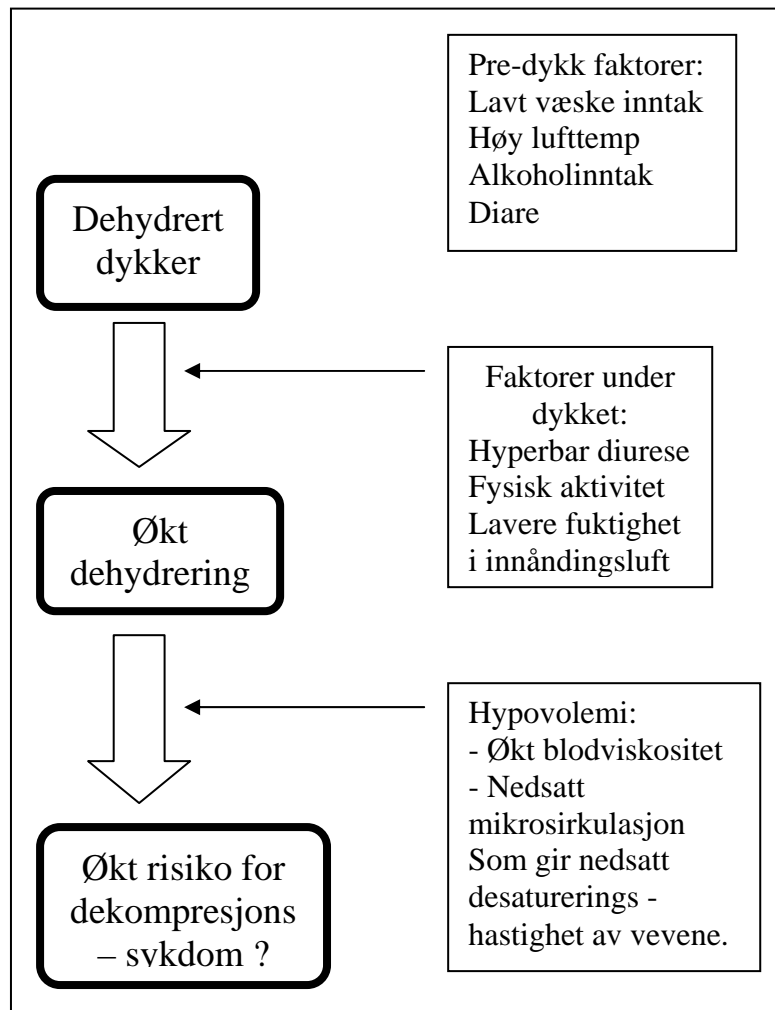


Fig 1

DEKOMPRESJONSTEORI og DANNELSE AV BOBLER

Ved havoverflaten er omgivelsestrykket 1ATM, noe som gir et partialtrykk av luftens gasser på ca 0,21 ATM for O₂ og ca 0,79 ATM for N₂. Under et dykk vil disse partialtrykkene endres i forhold til det økende omgivelsestrykket ved økende dybde. Allerede ved 10m vil omgivelsestrykket ha økt til 2ATM og partialtrykket for N₂ i innåndingsluften vil her være 1,58 ATM (Daltons lov; Summen av partialtrykkene til gasser er lik omgivelsestrykket; Omgivelsestrykket = pN₂ + pO₂ og derfor er pN₂ = omgivelsestrykket – (pO₂) = 2 ATM – (0,21x2) = 1,58 ATM).

På grunn av det økte partialtrykket av nitrogen i alveolene og dermed i blod økes mengden nitrogengass oppløst i kroppens vev. Denne saturering av vevene følger Henrys lov som sier at konsentrasjonen av en gass i væskefase er proporsjonal med gasstrykket i omgivelsene ved likevekt. Økt gasstrykk i innåndingsluften vil altså øke diffusjonen av nitrogen over i blodet i lungekapillærene. Nitrogen er en lett oppløselig gass i biologisk vev/væske og gitt nok tid vil det oppstå en likevekt mellom gass oppløst i en væske og gassen i omgivelsene (f. eks mellom blodet og alveoleluften). Blodet transporterer oppløst nitrogen til kroppens vev og også disse vil oppnå et høyere innhold av nitrogen enn ved havoverflaten.

I dekompresjons teori snakker vi om raske og sakte vev. Dette er en teoretisk inndeling av kroppens forskjellige vev i "compartments". Et "compartment" er en samling vev med liknende gassutvekslingsegenskaper som består i blant annet løselighet i vevet for de respektive gasser, diffusjonsavstanden (interkapillæravstanden) og vevets metabolisme. Vevets metabolisme av gasser kan imidlertid utelukkes når vi snakker om nitrogen; N₂ er verken substrat i, eller produkt av, metabolske prosesser i kroppen. Vevets gjennomblødning, og variasjoner i denne, og forskjellen i partialtrykk av gassen mellom to vev er også viktige hastighetsbestemmende faktorer. Raske vev, for eksempel skjelettmuskulatur og lever, vil oppnå en likevekt med omgivelsestrykket hurtigere enn de sakte; de satureres og desatureres raskere. Eksempler på sakte vev er fettvev og ben; med blant annet relativt lav blodgjennomstrømning som et fellestrekk.

Etter hyperbar eksponering vil vevene våre ha et høyere innhold av nitrogen enn de ville hatt ved havoverflaten. En dykker under oppstigning er derfor avhengig av å kvitte seg med overflødig nitrogen. Når dykkeren blir eksponert for lavere trykk ved oppstigning vil vevet gå fra å være undermettet/mettet ved ett bestemt trykk til å ha en høyere metning/være overmettet ved det lavere trykket. Nettodiffusjonen av gass vil nå derfor endre retning; fra vev til omgivelsesluften som har lavere trykk og derfor lavere partialtrykk av nitrogen. Denne eliminasjonen av det oppløste nitrogenet fra vev kan skje på to måter; fysiologisk gasseliminering via blod og lunger, eller ved bobledannelse i vevene (fig 2). Det er denne bobledannelsen som danner grunnlaget for de biofysiske og biokjemiske prosessene som kan forårsake dekompresjonssykdom.

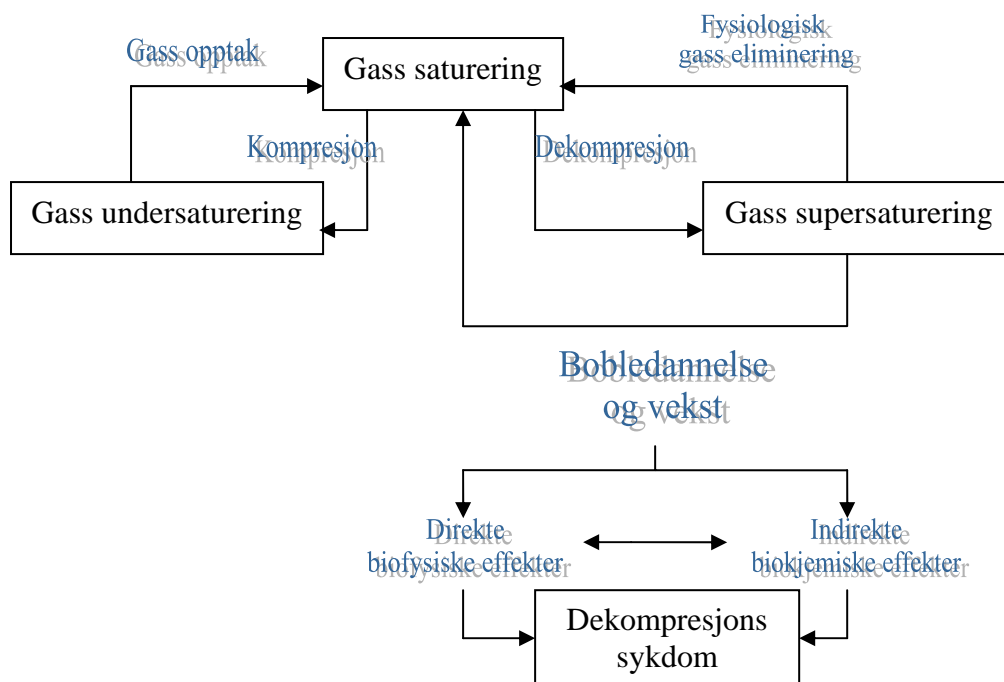


Fig 2. Skjematisk oversikt over gassutveksling i kroppen ved vekslende trykk og utvikling av dekompresjonssykdom. (Hentet fra Bennett and Elliott's; Physiology and Medicine of Diving [15]).

Hvilken elimineringsmetode den overflødige oppløste gassen følger er i stor grad bestemt av hvordan boblene dannes i vevet [16].

Boblene kan dannes på flere forskjellige måter. En måte er spontan bobledannelse i vev overmettet med inert gass på grunn av hurtig trykkfall. For å oppnå en slik bobledannelse er det imidlertid nødvendig med trykk som er mye høyere enn man kan oppnå ved sportsdykking, for så å gjennomgå en meget hurtig dekompresjon [17]. Eksperimenter har vist at de novo bobledannelse i rent vann forutsetter gass supersaturering over 1400 ATM, noe som tilsvarer trykk ved et dyp som er utilgjengelig for sportsdykkere [18]. Men bobledannelse under dekompresjon er ikke kun en konsekvens av inert gass overmetting av vevet. I flere forsøk, in vivo og in vitro, er det påvist bobledannelse ved betydelig lavere trykk og dette tyder på at bobler vokser fra allerede eksisterende stabile, mikroskopiske gasskjerner [19]. Disse såkalte boblekjernene kan dannes på forskjellige måter;

- Homogen kjernedannelse; Dannelse av boblekjerner i en væskefase uten påvirkning av andre faser. Denne dannelsen er en naturlig konsekvens av molekylernes variasjon i energi og gruppering av molekyler. Når materialet er flytende vil væsken inneholde gass i gassform og siden fluktuasjoner i distribusjonen av varmeenergi skjer kontinuerlig, vil det hele tiden dannes og oppløses små opphopninger bestående av denne gassen. Disse opphopningene kan, under visse omstendigheter, danne boblekjerner in vivo [20-23]. Bobledannelse på denne måten krever imidlertid også dekompresjon som er betydelig raskere og mer omfattende enn dekompresjon ved sportsdykking [16] og har derfor sannsynligvis liten betydning i dannelsen av bobler hos dykkere.
- Heterogen kjernedannelse; Dannelse av boblekjerner ved lav supersaturering kan være resultatet av flere forskjellige prosesser. Teorier om denne heterogene dannelsen av

boblekjerner innbefatter tanker om høyenergi ioniserende partikler og fisjon av radioaktive isotoper for å danne boblekjerner [24,25]. Mest anerkjennelse har teorien om at opphopning av gassmolekyler skjer rundt ioner og store molekyler i vevet. Disse sentrene for boblevekst blir kalt heterogene kjerner og oppstår i væske – væske interfasen eller i overgangen mellom solid vev og væskefase [26,27]. Graden av heterogenitet i vev taler for denne typen kjernedannelse in vivo [16] og dannelse av denne type boblekjerner krever lavere gass supersaturering enn homogen kjernedannelse [28].

Pre - eksisterende boblekjerner har en radius på 1 μm eller mindre. Såpass små gassfaser vil i utgangspunktet tømme raskt for gass på grunn av trykkforskjeller inne i og i omgivelsene rundt boblen. Det er imidlertid foreslått flere faktorer som virker stabiliserende på gasskjernene slik at disse ikke løses opp; gasskjernene kan for eksempel være fanget opp i hydrofobe, kjegleformede sprekker i solid vev [29,30]. Slike hydrofobe overflater er ikke identifisert in vivo, men Hills fant i sin studie av forskjellig endotel distinkte hydrofobe egenskaper i blant annet v. umbilicalis hos mennesker og i venstre ventrikel hos sau [31].

Overflateaktive molekyler kan også spille en rolle i stabilisering av gasskjerner [32]. Disse molekylene er amfifiliske (de inneholder både hydrofobe og polare komponenter) og kan føre til dannelsen av miceller og dannelse av en monomolekulær film ved akkumulering av molekylene i overgangen mellom væske – og gass – faser [33]. Boblekjerner/bobler dekket av en slik overflateaktiv film kan stabiliseres fordi molekylene på overflaten (for eksempel surfaktant) endrer permeabiliteten over overflaten ved å redusere overflatetrykket og diffusjonen [29].

Sannsynligheten for de novo bobledannelse i arterier er veldig liten. Gasstrykket i arterier endres hurtig pga utlufting via alveolene og vil bare kunne overstige omgivelsestrykket ved en eksplosiv dekompresjon [17]. I vener finner man derimot faktorer som kan favorisere bobledannelse; trykket er lavt, blodgjennomstrømningen er sakte og gasstrykket holdes høyt under dekompresjonen pga den stadige diffusjonen av gass fra vev og over i kapillærer [36].

Men det finnes motstridende forskningsresultater også på dette feltet. Lee et al. [37] undersøkte bobledannelse i vena cava inferior hos døde rotter etter 6 -15 timers kompresjon med luft til 123 ATM og påfølgende rask dekompresjon til 1 ATM. Lysmikroskopi, oppdrift og undervannsdisseksjon ble anvendt for å oppdage bobler. Det ble ikke funnet noen bobler i de 42 vv. cava som før kompresjonen var blitt isolert fra mikrosirkulasjonen (kapillærene) med ligatur. De resterende vv.cava inf. som ikke var isolert på denne måten inneholdt i alle tilfeller bobler. Dette tyder på at boblekjerner ikke finnes i blod, selv ved så høye trykk som i dette forsøket. Boblene dannes sannsynligvis heller i vev og kapillærer og migrerer inn i blodsirkulasjonen. Eventuelt kan boblene også dannes ekstravaskulært for så å ekspandere, rupturere kapillærer og entre blodbanen [29].

Bobler som finnes i kroppen uten å gi symptomer kalles ”stille bobler”. Det er først hvis disse boblene øker i antall eller størrelse at de blir symptomgivende. Forekomsten av ”stille bobler” etter endt dekompresjon er godt dokumentert [34], og boblene kan påvises ekstravaskulært (for eksempel i muskler) og i blod etter nær sagt enhver hyperbar påvirkning. Boblene vil bli filtrert i lungekapillærene hvor de gradvis tømmes for gass som luftes ut via alveolene. Stille bobler kan påvises ved hjelp av ultralyd doppler over for eksempel store vener eller hjertet etter endt dykk.

Det er foreslått at ettervirkningene av gjentatt eksponering for disse boblene kan forårsake skader hos dykkere, slik som nedsatt kognitiv funksjon, hørselstap, leverforandringer, osteonekrose og nedsatt lungefunksjon, men langtidseffekten av boblene er ikke tilfredsstillende dokumentert [34, 35].

PATOFYSIOLOGISKE MEKANISMER

Intravaskulære gassbobler kan gi skader på karvegg og endre sammensetningen av blod (tab 1). Dette kan føre til utvikling av dekompresjonssyke via forskjellige patologiske mekanismer [38].

Disse endringene kan forårsake embolidannelse og endringer i koagulasjonssystemet [42]. En annen konsekvens av boblene kan være inflammasjon i karvegg og medfølgende kapillær lekkasje og hemokonsentrasjon [44-46]. Hemokonsentrasjonen, som er karakteristisk ved alvorlig dykkersyke, er en konsekvens av økt permeabilitet for plasma i små blodårer [47]. Den økte permeabiliteten og endotelforandringene er ganske sikkert ikke et resultat av blodstrømsobstruksjon eller direkte mekanisk skade fra bobler, men mer sannsynlig en følge av frigjøring av substanser i forbindelse med vevs ischemi og vevs nekrose, for eksempel serotonin fra trombocytter [48] og bradykinin [49]. Imidlertid er dette data fra dyreforsøk og relevansen er fremdeles uklar i forhold til mennesker. Betydning er også usikker på grunn av den dokumenterte tilstedeværelsen av stille bobler som ikke er symptomgivende etter sportsdykking.

Tab 1

Endringer i blod/karvegg på grunn av intravaskulære bobler:

- emboli/blokk (direkte)
- dannelse av trombocyttaggregater [39]
- denaturering av lipoproteiner [40]
- aktivering av leukocytter [41]
- aktivering av komplement og koagulasjon [41-44]

Bobledannelsen kan gi skader og symptomer fra de fleste av kroppens organer. I lungene vil det normalt skje en oppfangning av bobler i lungekapillærer og eliminering av nitrogen via alveolene. Dersom eliminerings - kapasiteten overskrides (økt antall eller økt størrelse på bobler) kan boblene føre til en obstruksjon av kapillærer og gi endotelskade (lik mekanismen beskrevet for intravaskulære skader over) og dermed skade blod - lunge barrieren. Dette kan igjen føre til økt trykk i aa. pulmonalis, nedsatt fylning av venstre ventrikkle, nedsatt minuttvolum, fallende blodtrykk og sirkulatorisk sjokk. Dette er demonstrert in vivo ved ekstrem dekompresjon, men er uvanlig innen sportsdykking.

Alternativt kan det økte trykket i lungearteriene promotere høyre- til venstre shunting gjennom en eventuell patent foramen ovale og dermed øke sjansen for bobler i arterielt blod (arteriell gass emboli) og påfølgende sentralnervøs dekompresjonssykdom.

Patofysiologiske mekanismer for øvrige vev er beskrevet kort i avsnittet om kliniske manifestasjoner (tab 2 og 3).

NYREFUNKSJON I HYPERBART MILJØ

Flere studier har vist at nyrefunksjonen endres signifikant ved dykking. Felles for disse forsøkene er at man finner en økt urinflow hos dykkere (i gjennomsnitt en forbigående økning på 500 ml/døgn) selv ved uendret inntak av væske og uendret glomerulær filtrasjonsrate [50]. Disse forsøkene er imidlertid i all hovedsak gjort på metningsdykkere som bruker forskjellige gassmikser, de fleste trimix (oksygen, helium og nitrogen). De er også gjort ved høyere trykk (opp mot 49,5 ATM), det vil si ved større dybder enn vanlig sportsdykking. Det kan derfor diskuteres om de samme prinsippene gjelder for sportsdykkere, men ett forsøk utført av Sagawa et al. i 1996 påviste signifikant økning i diuresen hos dykkere ved 3 ATM (20m) som dykket med en nitrogen - oksygen blanding [51]. Dette er en dybde og luftblanding som er vanlig hos sportsdykkere. Videre har mange av forsøkene vist liten korrelasjon mellom den økte diuresen og økende dykkedybde [50], men det ser ut til at det finnes grensetrykk for hyperbar diurese. Grensetrykket for N₂/O₂ blanding synes å være 3 ATM. Forsøk ved 2,5 ATM ga ingen signifikant økning i diuresen [52]. En teori er derfor at gass tettheten spiller en rolle i genereringen av hyperbar diurese, men bare inntil en viss grense.

Den hyperbare diuresen er kjennetegnet ved nedsatt urin osmolalitet. Dette skyldes først og fremst en nedsatt reabsorpsjon av vann i nyrene. Netto reabsorpsjon av vann bestemmes av den osmolare trykkgradienten mellom det medullære interstitet i nyrene og samlerør og permeabiliteten for vann over de tubulære membraner. Permeabiliteten påvirkes av ADH og den osmotiske gradienten er et resultat av aktiv transport av Na⁺ over membranen i ascenderende del av Henles sløyfe.

Den aktive transporten av natrium og medullær blodstrøm har ikke blitt undersøkt direkte, men forsøk har vist at inntak av 1 liter vann ved trykk tilsvarende havoverflaten, sammenliknet med tilsvarende vanninntak i hyperbart miljø, ikke endrer minimum urinosmolalitet signifikant [53,54]. Dette kan tyde på at nyrenes fortynnende kapasitet (som avhenger av aktiv natrium transport i ascenderende del av Henles sløyfe) ikke er påvirket av høyt trykk.

Forskningsresultater fra flere studier viser signifikant nedsatt ADH utskillelse etter dykk [55-59]. Forsøkene målte 24-t ADH - innhold i urin etter metningsdykk. To studier målte også en nedgang på 40 – 60 % av plasma – ADH under forsøksdykkene [56,59]. Årsaken til den økte diuresen er derfor sannsynligvis en inhibering av ADH – systemet. Mekanismene bak den nedsatte utskillingen av ADH er ikke klarlagte.

Andre studier trekker frem atrial natriuretisk peptid (ANP) som en viktig faktor i hyperbar diurese. ANP er lagret i vesikler i atriens myocytter og frigjøres når tensjonene i atriene øker som en følge av distensjon, eller som en følge av økt antall kontraksjoner per tidsenhet (tachycardi). ANP virker diuretisk blant annet ved å øke glomerulær filtrasjonsrate i nyrene. Det økte omgivelsestrykket ved dykking kan øke dykkerens sentrale venøse trykk og bidra til en økt atriumdistensjon og derfor øke utskillelsen av ANP [60]. Men forsøk med fire mannlige dykkere ved 26 og 31 ATM med He-O₂ over to døgn viste at denne økningen i hovedsak skjedde om natten. I studien ble det samlet inn urin fra dykkerne i intervaller; fra 19.00 til 07.00 og fra 07.00 til 19.00 før, under og etter kompresjonen. Diuresen og utskillelse av ANP var signifikant øket for alle dykkerne, og ADH innhold i urin viste en signifikant nedgang for samtlige [61].

KLINISKE MANIFESTASJONER AV DEKOMPRESJONSSYKDOM

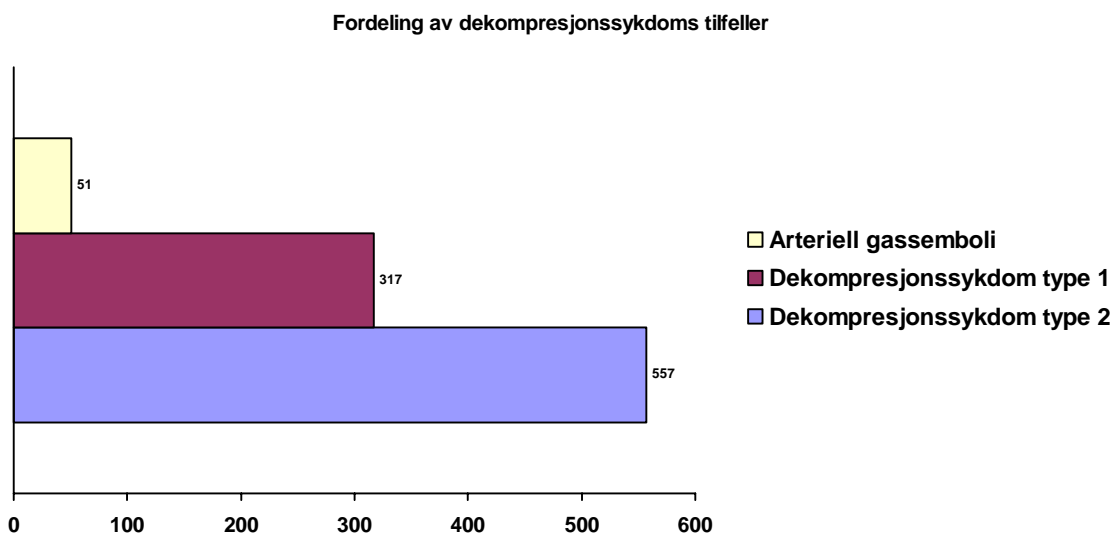
Kliniske manifestasjoner innen dykkemedisin kan inndeles i fire hovedområder.

- Barotraume (sinus, øre, lunge)
- Dekompresjonssykdom
- Lungeødem
- Farmakologiske/toksiske effekter av økt partialtrykk av gasser (f eks oksygen intoksikasjon)

I denne oppgaven fokuserer jeg kun på dekompresjonssykdom. Dekompresjonssykdom klassifiseres klinisk og kan grovt deles i to hovedgrupper; type 1 som involverer hud, lymfe og ledd og type 2 som involverer nervesystemet, det indre øret og lunger. Forekomsten av dekompresjonssykdom forsøkes kartlagt av Divers Alert Network (DAN) og ifølge deres rapporter er 24 % av tilfellene type 1 og 67 % av tilfellene type 2 [62]. Andre rapporter angir type 1 som vanligste manifestasjon av dekompresjonssykdom [11,12,63]. Trolig kontakter ikke alle dykkere med symptomer svarende til type 1 lege for å få behandling.

Journalgjennomgangen ved Sharm el Sheikh Hyperbaric Medical Center ga en fordeling av tilfellene svarende til DANs rapporter (fig)

I tillegg til type 1 og 2 regnes arterielle gassembolier (AGE) i gruppen dekompresjonssykdom og utgjør ca 9 % av tilfellene [62]. Skillet mellom type 2 dekompresjonssykdom og AGE er vanskelig. AGE er sannsynlig årsak til mange av tilfellene av dekompresjonssykdom i sentralnervesystemet.



Figur 3 Tall hentet fra SSH Medical Centers database. Type 1 34 %, type 2 60 % og AGE 6 %. [8]

Oversikt over kliniske manifestasjoner og behandling av dekompresjonssykdom
(HBO = behandling med hyperbar oksygen i trykkammeret.)

Type 1

Organ	Symptom/funn	Predileksjonssted	Patofys.mek	Behandling
Hud	Kløe, ”hudlopper”	Hele huden	Små bobler nær nerveender	Avvente, oftest spontan tilheling innen 20 min.
Hud	Marmorering; blårød misfarging	Thorax, rygg, abdomen	Venestase? Histaminreaksjon?	Avvente, 100% O ₂ , ev. rekompresjon
Lymfe	Ødem	Fettrike områder, armer, bryst	Blokkering av lymfekar	Avvente, 100% O ₂ , ev. rekompresjon og HBO
Ledd	Dyp smerte, palpasjonsømhøhet	Kne, albue, skulder, hofte.	Bobler periartikulært (i leddkapsel /ligamenter)	Rekompresjon og HBO

Tab 2

Type 2

Organ	Symptom/funn	Predileksjonssted	Patofys.mek.	Behandling
Sentralnerve - systemet	Gradvis økende spinale nevrologiske symptomer - Parestesier, paralyser og pareser. - Vannlatings – problemer. Konfusjon Personlighets – endringer Amnesi Tremor Bevistthetsendring	Ryggmarg	Bobledannelse i ryggmarg. Mekanismer svært omdiskuterte. - In situ frigjøring av bobler i fettrik myelin? - Dannelse av bobler i epiduralt vertebralt venøst plexus (EVVP)? - Arteriell gassemboli (etter pulmonalt barotraume, PFO, shunting i lunger).	Rekompresjon og HBO
Indre øret	Svimmelhet, kvalme		Bobler i endolymfe	Rekompresjon og HBO
Lunger	Dyspnoe, sirkulatorisk sjokk, cyanose, BT fall		Bobler blokkerer lungekapillærer og gir økt trykk i aa. Pulmonalis og nedsatt venstre ventrikel fylning.	Rekompresjon og HBO

Tab 3

RISIKOFAKTORER

Det er foreslått en rekke risikofaktorer som kan være utslagsgivende i utviklingen av dekompresjonssykdom. I tabellen under presenterer jeg noen av faktorene som gjennom forskning har blitt fremsatt som teoretisk mulige (tab 4). Langt fra de fleste er bekreftet og noen er også delvis avkreftet i enkelte forsøk. Jeg har forsøkt å ta bare ta med faktorer det finnes en viss konsensus om. Risikovurderingen for dekompresjonssykdom er en multifaktoriell prosess som innbefatter individuelle faktorer hos hver enkelt dykker, forhold under selve dykket og hendelser etter at dykket er gjennomført. Det er derfor vanskelig å måle effekten av hver enkelt risikofaktor og betydningen av de fleste faktorer vil med dagens teknologi og forskningsmetoder sannsynligvis aldri bli fullstendig belyst. Dyreforsøkenes kompatibilitet på human fysikk og fysiologi er også et omdiskutert problem.

	Risikofaktor
Hos dykkeren før dykket	<ul style="list-style-type: none"> • Økt andel fettvev [64,65] • Økende alder: generell nedsatt fysisk kapasitet og økt dannelse av bobler [64,66] • Tidligere gjennomgått dekompresjonssyke [65] (men ikke data fra dykkere, basert på gruvearbeidere) • Blodkjemi [67] • Dårlig fysisk form, fatigue [68] • Patent foramen ovale • Alkoholinntak dagen før dykk [69,70] • Dehydrering [75]
Under dykket	<ul style="list-style-type: none"> • Økende dykketid [69,70] • Økende dykkedybde [69,70] • Økende oppstigningshastighet/raskere dekompresjon • Økende fysisk aktivitet under dykket [71] • Temperatur; kulde gir lavere mikrosirkulasjon og derfor økt risiko?^[72]
Etter dykket	<ul style="list-style-type: none"> • Fysisk anstrengelse etter dekompresjon [73] • Ytterligere dekompresjon (for eksempel flygning, høydeeksponering [74]) • Kulde [69,70] • Varm dusj [75]

Tab 4

MATERIALE OG METODE

Innsamling av materialet til denne oppgaven ble gjort fra 8. mai til 5. august 2006 i Sharm el Sheikh, Egypt. Sharm el Sheikh er et meget populært dykkested for sportsdykkere fra hele Europa med størst antall gjester fra England, Tyskland, Italia og Skandinavia. Jeg gjorde avtaler med fire lokale dykkesentere og dro ut med dykkebåtene deres hver dag. En typisk dag på en slik båt starter med at gjestene blir hentet med buss fra hotellet mellom kl 7 og 8 om morgenen og transportert til havnen. Etter avgang fra havnen er det vanlig å gjøre ett dykk om morgenen, spise lunsj og senere dykke en gang til om ettermiddagen. Enkelte dykkere gjør tre dykk om dagen, to før lunsj og ett etter lunsj. Gjennomsnittlig minimum overflateintervall mellom dykkene er 60 min. Både dykkere med to og tre dykk er inkludert i studien. Normal dykkedybde i rødehavet er opptil 30 meter. Gjestene oppfordres til å ikke bryte denne maksimumsdybden. De fleste dykk blir gjort med en maksimumsdybde rundt 24 meter. Dykke dybde og tid er ganske lik for de fleste turister som dykker i Sharm el Sheikh. En gjennomsnittlig gjest dykker fire – fem dager i løpet av en uke.

Dykkerne om bord fikk informasjon om studien gjennom en felles gjennomgang på båten hver morgen i tillegg til utdeling av brosjyre med informasjon om bakgrunnen for studien, utførelse og målsetning. Det var selvfølgelig helt frivillig for båtens gjester å delta i forsøket og oppslutningen per båt lå mellom 85 og 100 %. Hver båt hadde mellom 5 og 30 gjester.

Fig 4 Spørreskjema til gjestene ombord

PLEASE FILL IN
SEX (M/F)
AGE
WEIGHT (kg)
HEIGHT (m)
DO YOU USE DIURETICS (Y/N)?
AIR OR NITROX?
MEDICAL CONDITION AFFECTING HYDRATION STATUS (kidney disease, diarrhoea etc)
OTHER INFORMATION (quantity of alcohol consumed the last 24 hours, intake of coffee/tea, etc)
All information will be held confidential

Gjestene svarte på et enkelt spørreskjema (fig 4) og fikk utdelt et nummer. Nummeret ble deres personlige nummer som de selv skrev på urinprøveglassene til de respektive prøver. Numrene lagret jeg sammen med navn på en liste i tilfelle noen skulle glemme nummeret sitt i løpet av dagen. Listen ble slettet ved dagens slutt. Første urinprøve ble avgitt så nært opptil første dykk som mulig, med en variasjon på mellom 0 og 30 min før dykket. Det ble oppfordret til å ikke innta mer drikke før dykket etter avlagt prøve og de fleste fulgte denne henstillingen. Andre urinprøve ble avlagt direkte etter første dykk (0 – 15 min etter at dykkeren kom tilbake til båten). Tredje og ev. fjerde prøve ble avlagt som beskrevet for andre prøve, men etter andre og tredje dykk.


Urinprøvene ble i hovedsak analysert umiddelbart etter avgivelse. Analysen ble utført ved hjelp av et refraktometer (Atago handheld urine specific gravity

refractometer URICON-Ne) som ved visuell avlesning av skala gir urin spesifikk vekt (USG). Refraktometeret ble kalibrert med rent vann fra flaske mellom hver 20. avlesning. USG er en god målemetode for å estimere en persons hydreringsgrad, på linje med urinosmolalitet [76] men noe mer unøyaktig enn målinger av plasmaosmolalitet [77].

I tillegg til urinprøvene, og informasjon fra utfylte skjema, ble dykkernes opplysninger om dykkedybde, dykketid, overflateintervall og inntak av vann, kaffe, te og mineralvann i løpet av tiden på båten dokumentert. Personene som deltok i studien var både amatører og profesjonelle dykkere (dykkeguider, instruktører og undervannsvideografer).

Innsamling av data fra dykkerne med dekompresjonssykdom ble gjort i samarbeid med dykkelegene ved Sharm el Sheikh Hyperbaric Medical Center. Disse dykkerne hadde kliniske funn og symptomer som tydet på dekompresjonssykdom (dekompresjonssykdom er i de aller fleste tilfeller en diagnose som stilles klinisk). Pasientene besvarte samme spørreskjema som dykkerne på båtene og avla urinprøve umiddelbart etter at de ankom legekantoret. Dykkeprofil, inntak av vann den aktuelle dagen, symptomer og funn ved ankomst ble også kartlagt så langt det var mulig.

Innsamlede data ble analysert i Windows Excel og SPSS.

Innsamling av data til teoridelen ble gjort ved gjennomgang av artikler funnet via søk i Medline, PubMed og på DANs (Divers Alert Network)  mesider med søkeordene dehydration, decompression sickness, diving, risk factors og urineanalysis i forskjellige kombinasjoner. Annet bakgrunnsmateriale ble hentet fra Bennett and Elliott's "Physiology and medicine of diving" 5. utgave.

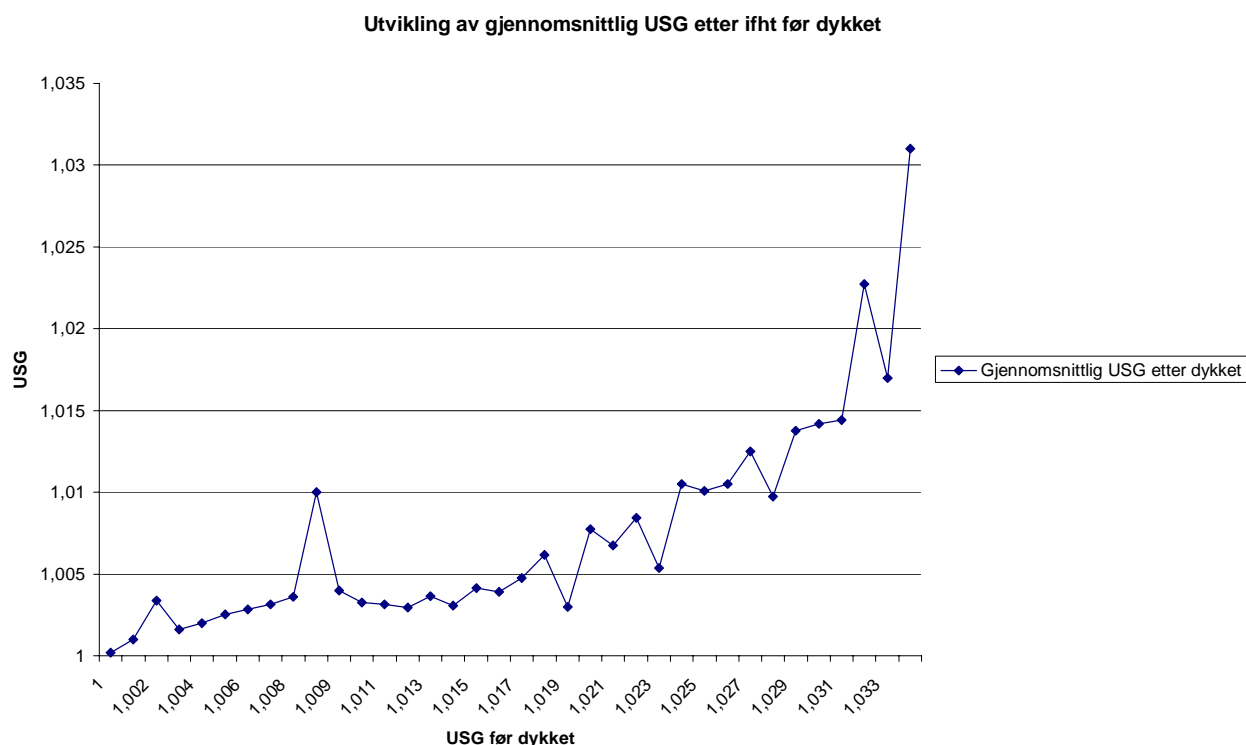
Databasen som det refereres til i oppgaven er en systematisk gjennomgang av alle tilfeller av dekompresjonssykdom behandlet ved trykkammeret i Sharm el Sheikh fra 1993 til 2005 [8]. Data fra disse journalene ble registrert og analysert i Windows Access. Resultatene er gjengitt med tillatelse fra dr. Henkel ved Sharm el Sheikh Hyperbaric Medical Center.

RESULTATER

I alt svarte 496 dykkere på spørreskjemaet. 20 av dykkerne avga aldri noen urinprøver og ble ekskludert, totalt antall inkluderte dykkere i studien var derfor 476. Sharm el Sheikh er dykkemål for dykkere med veldig varierende erfaring og alder. Den yngste i studien var 11 år, den eldste 65 og gjennomsnittsalderen var ca 35 år. 32 % var kvinner og 68 % menn. Profesjonelle dykkere utgjorde 13 % av forsøkspersonene. Disse ble inkludert og vurdert ut ifra de samme kriteriene som amatør dykkerne.

Personer med USG verdier mellom 1,006 og 1,020 ble i henhold til internasjonale retningslinjer [78,79] definert som velhydrerte. Verdier over 1,020 ble regnet som indikasjon på relativ dehydrering.

Analysen av urinprøve avgitt om morgenen før første dykk, viste store variasjoner i hydreringstilstand blant forsøkspersonene med USG verdier mellom 1,000 og 1,035. Gjennomsnittlig USG var 1,015 og 33,5 % av dykkerne hadde USG verdier over 1,020. 458 dykkere avla urinprøve etter første dykk. Gjennomsnittet lå på 1,006 med en spredning fra 1,000 til 1,031 i USG verdier. Kun 5,7 % avla nå prøver med USG verdi over 1,020. Nesten samtlige personer avga urinprøve med signifikant lavere USG verdi etter dykket sammenliknet med før dykket (fig 5).



Figur 5 Figuren viser utviklingen i gjennomsnittlig USG for en dykker før og etter dykket. Dykkere med for eksempel USG 1,024 i prøven før dykket hadde gjennomsnittlig USG verdi på ca 1,005 etter endt dykk.

396 dykkere avla urinprøve etter andre dykk. Årsakene til den store nedgangen i antall prøver var blant annet at noen dykkere kun gjorde ett dykk, noen glemte å avlegge prøver, 4 dykkere klarte ikke å avgi prøve og ved ett tilfelle lå båten så nært havnen under det siste dykket at det

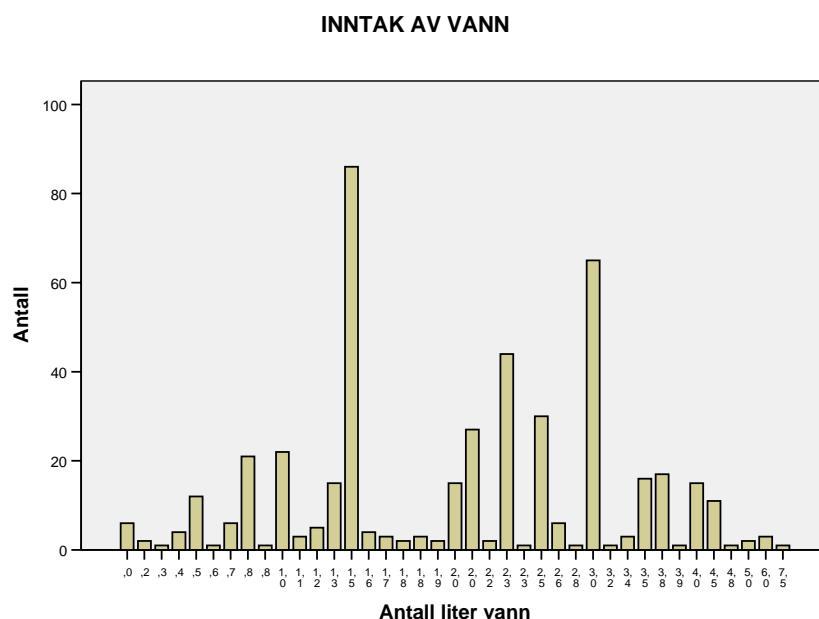
tidsmessig ikke var gjennomførbart å innsamle prøver. Gjennomsnittlig USG verdi av urinprøvene avlagt etter andre dykk var 1,006 med en spredning fra 1,000 til 1,030 og 2,8 % avla prøver med USG verdi over 1,020.

Det var bare 76 personer som avga urinprøve etter tredje dykk. Det lave tallet kommer av at de fleste kun gjør to dykk per dag på disse båtene. Gjennomsnittlig USG verdi var 1,009, med en spredning fra 1,000 til 1,024 og 3,9 % avla prøver med USG verdi over 1,020.

		Før dykk	Etter 1. dykk	Etter 2. dykk	Etter 3. dykk
Antall	Valid	469	458	396	76
	Mangler	7	18	80	400
Gjennomsnitt		1,015	1,006	1,006	1,009
Std. Avvik		0,009	0,007	0,005	0,006
Minimum		1,000	1,000	1,000	1,000
Maksimum		1,035	1,031	1,032	1,024
% USG verdi >1,020		33,5	5,7	2,8	3,9

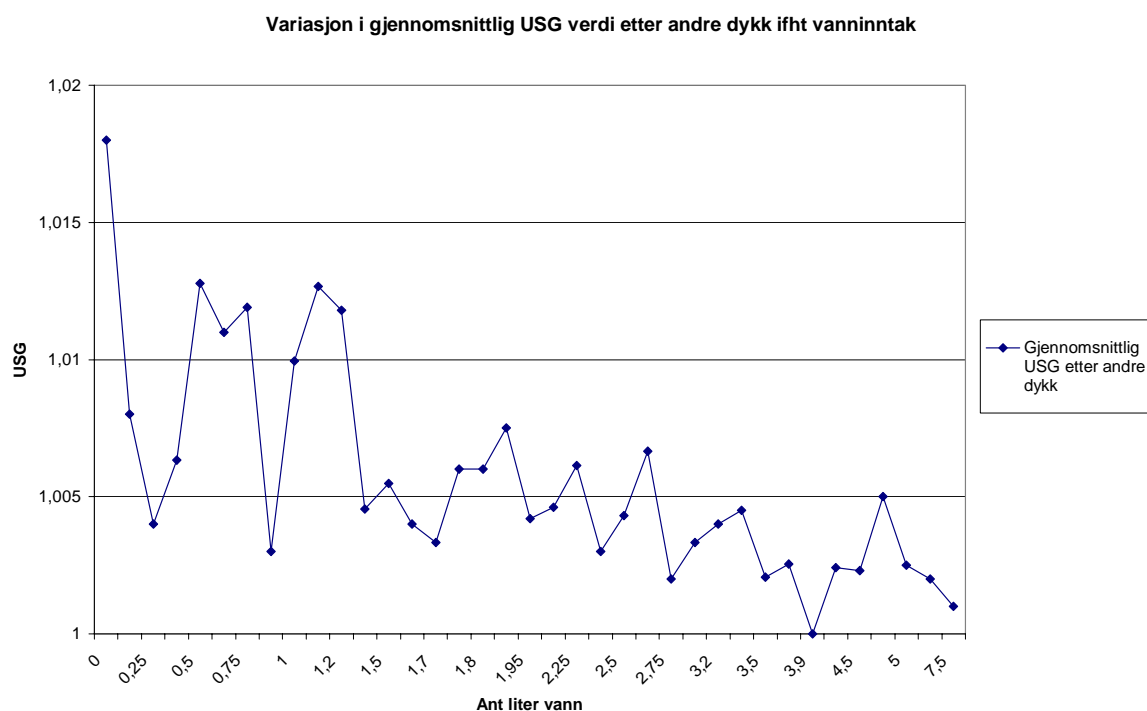
Tab 5

Inntaket av vann var også svært variabelt blant dykkerne. 1,3 % drakk 0 liter vann gjennom hele dagen på båten på tross av oppimot 40 grader celsius i skyggen. Gjennomsnittlig inntak av vann var 2,2 liter (standard avvik 1,1)(fig 6).

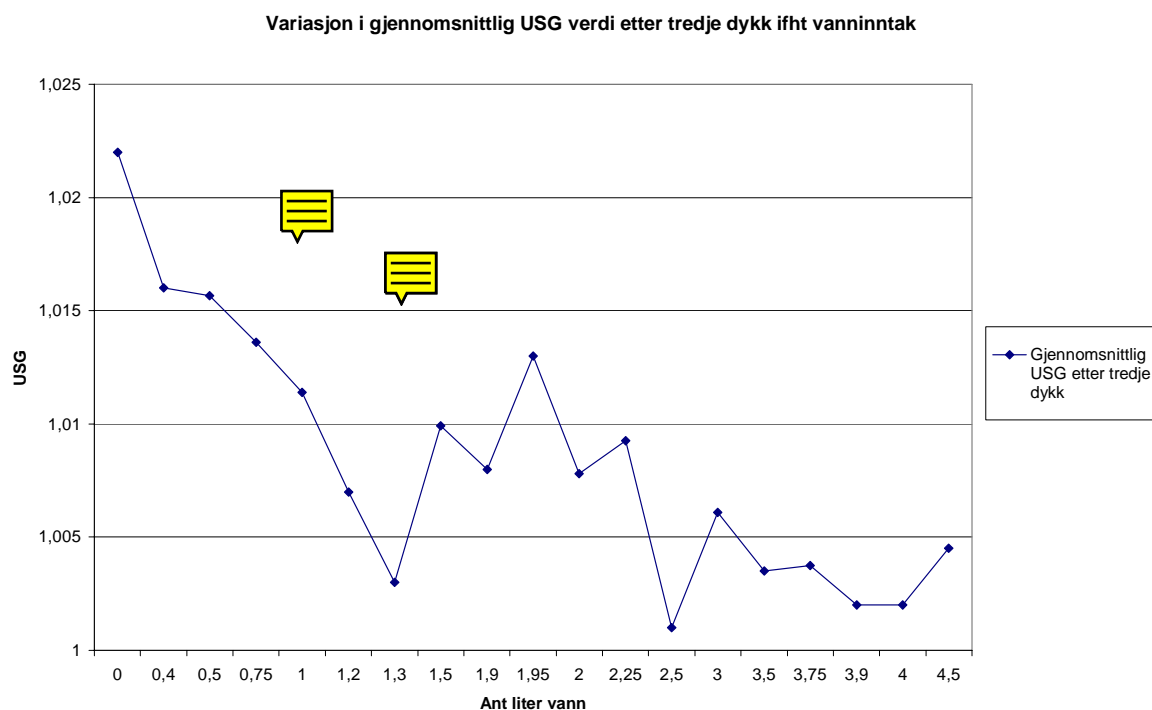


Figur 6 Dykkernes inntak av vann i løpet av dagen på båten.

Et inntak av 1,5 liter vann eller mindre på dykkebåten per dag er i forsøksmaterialet til trykkammeret i Sharm el Sheikh satt som inklusjonskriterium for å angi en person som dehydrert. Jeg vil derfor bruke dette kriteriet i min analyse av vanninntaket hos personene i denne studien. Basert på denne grensen var 40,1 % av dykkerne dehydrerte etter en dag på båten. Lavt inntak av vann synes å gi gjennomsnittlig høyere USG verdier i prøvene avlagt etter andre og spesielt etter tredje dykk (fig 7 og 8)



Figur 7 Gjennomsnittlige USG verdier etter andre dykk sammenliknet med vanninntak. Dykkere som inntok 0,5L vann hadde gjennomsnittlig USG 1,013 etter andre dykk, inntak av 3L vann ga gjennomsnittlig en USG verdi på 1,004.



Figur 8 Gjennomsnittlige USG verdier etter tredje dykk sammenliknet med vanninntak. Dykkere som inntok 0,5L vann hadde gjennomsnittlig USG 1,016 etter tredje dykk, inntak av 3L vann ga gjennomsnittlig en USG verdi på 1,006.

Høy USG verdi målt i urinprøven før dykkene ga også en større sjanse for høy USG verdi i prøvene etter andre og tredje dykket.

Gruppen med dekompresjonssykdom

I løpet av min tid i Egypt ble det behandlet 12 personer i trykkammeret ved Sharm el Sheikh Hyperbaric Medical Center. Det var like mange kvinner som menn og personene var i alderen 23 til 46 år. 8 var amatører og 4 profesjonelle dykkere.

Resultatene fra personene som ble behandlet for dekompresjonssykdom ble vurdert etter de samme kriterier som dykkerne på båten. Urinprøvene ble som nevnt innsamlet ved kammeret og tiden etter siste dykk til urinprøven ble avlagt varierte fra 5 minutter (en av dykkerne på båten fikk lette symptomer på dekompresjonssykdom type 1 med hudkløe og lymfødeme) til 8 timer. Mange av dykkerne hadde inntatt væske etter siste dykk (tab 6). Gjennomsnittlig USG målt i prøvene var 1,018, signifikant høyere enn USG målt etter dykkene hos dykkerne på båten. 50 % hadde USG verdier over 1,020.

Inntak av vann (L)	USG	Anmerkning
0	1,036	Prøve avlagt etter inntak av 0,5 L vann
0,75	1,026	Prøve avlagt etter 1,5 l ORS (oral rehydration salts)
0,8	1,01	Prøve avlagt etter 2L vann og 1L ORS
1	1,036	Prøve avlagt etter ORS, ?L
1,5	1,028	Prøve avlagt etter 1,5 L ORS
1,5	1,025	Prøve avlagt etter 1500cc Ringer og etter behandling i trykkammer, ca 7 timer etter dykk. Oppkast x 3.
2,25	1,004	Prøve avlagt direkte etter dykk.
3	1,006	
3,5	1,003	Prøve avlagt 3 timer etter dykk.
3,5	1,034	Prøve avlagt 2,5 timer etter dykk.
4,5	1,006	
6,5	1,002	

Tab 6

Vanninntaket som ble registrert ble begrenset til å inkludere vann konsumert på båten. Øvrig vanninntak etter siste dykk ble registret for seg (under anmerkning i tab 6). Vanninntaket på båten var i gjennomsnitt 2,4 liter (standard avvik 1,9) og 50 % av dykkerne hadde drukket mindre enn 1,5 liter vann. Alle dykkerne som drakk 1,5 liter eller mindre hadde ved analyse av urinprøvene en USG verdi over 1,020. I tillegg måtte samtlige av disse få tilført væske i form av vann, orale rehydreringssalter blandet i vann og ved et tilfelle intravenøs væske før de avla en urinprøve.

DISKUSJON

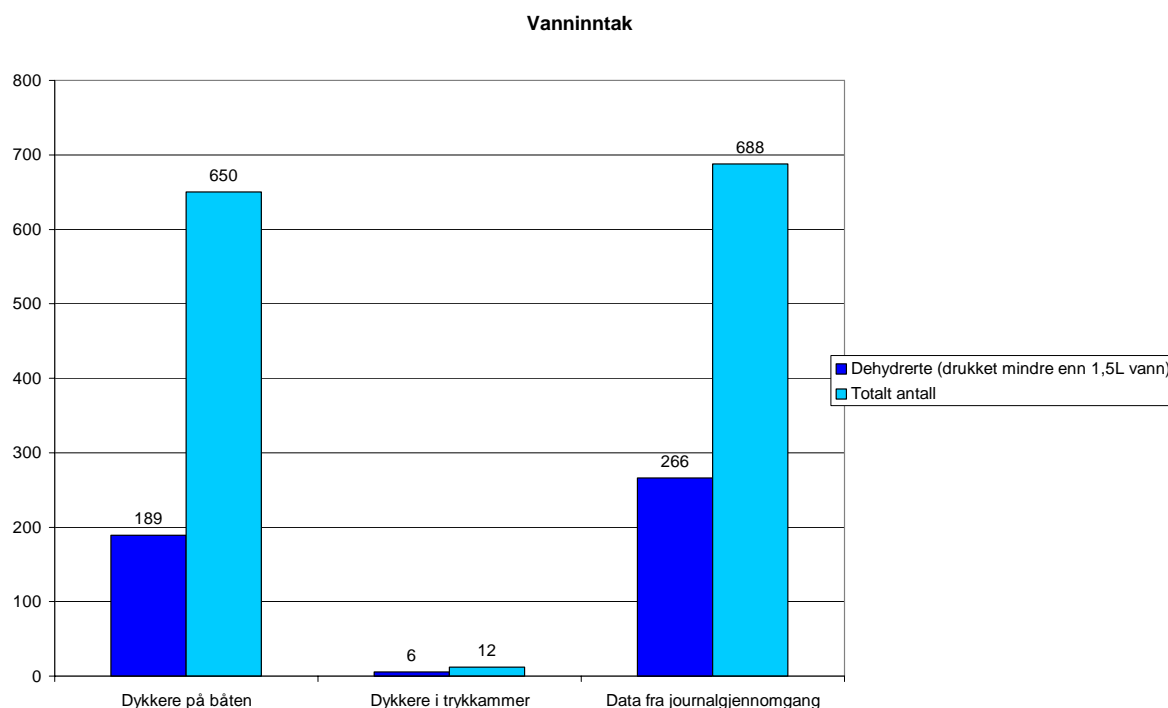
Urin spesifikk vekt (USG) er regnet som et godt mål på hydreringsgraden hos en person på lik linje med andre målemetoder, som for eksempel måling av urin osmolalitet og plasma osmolalitet, når personen ikke utsettes for en akutt endring i hydreringstilstanden [78]. Dykkernes USG i urinprøven avgitt før dykket kan derfor regnes som en god indikasjon på hver enkelt dykkers hydreringsstatus. Ut ifra dette kan vi si at ca en tredjedel av dykkerne var relativt dehydrerte før første dykk. Under dykket utsettes nyrene for en hyperbar påvirkning som gir en øket diurese og fortynnet urin [50]. Måling av USG i denne urinen gir derfor et uriktig bilde av dykkerens hydreringsstatus. USG verdien falt signifikant i prøven avlagt etter dykket i forhold til før dykket for nesten samtlige dykkere. Dette betyr ikke at dykkeren er bedre hydrert etter dykket, men er et utslag av økt hyperbar diurese. Det kan derfor diskuteres om måling av USG direkte etter et dykk har noen verdi. Målingene av USG i prøvene dykkerne avla etter andre dykk rammes av det samme problemet, verdiene blir falskt for lave uten at dykkeren har ”forbedret” sin hydreringsstatus. Måling av USG etter et dykk kan derfor gi et verdiløst resultat hvis målet er å monitorere dykkerens hydreringsstatus. Et bedre mål vil være plasma osmolalitet, da denne verdien gir et riktigere bilde på dykkerens væskeinnhold i kroppen.

Neste spørsmål er hvor lenge den hyperbare diuresen opprettholdes. Søk i litteraturen ga meg ingen svar på dette. Gjennomsnittlig USG målt hos personene med dekompresjonssykdom var signifikant høyere enn USG målt i prøvene avlagt etter andre og tredje dykk hos dykkerne på båten. Er dette et uttrykk for at dykkerne med dekompresjonssykdom var mer dehydrerte eller er disse målingene et resultat av at den hyperbare diuresen har avtatt og derfor at USG verdiene hos personene med dekompresjonssykdom gjenspeiler et riktigere bilde av deres hydreringsstatus? Det er fristende å påstå at dykkerne som trengte behandling i trykkammeret var mer dehydrerte, men ut ifra resultatene i denne studien kan jeg ikke trekke konklusjoner i forhold til forskjellene i hydreringsstatus i de forskjellige gruppene. Sannsynligvis er ikke USG målt hos dykkerne på båten sammenliknbare verdier med USG målt hos pasientene i trykkammeret. Antall inkluderte dykkere med dekompresjonssykdom er også for lavt og det ble ikke innsamlet oppfølgingsprøver fra dykkerne på båten på noe senere tidspunkt samme dag som dykkingen fant sted. Slike oppfølgingsprøver ville muligens gitt et bedre uttrykk for dykkernes hydreringsstatus etter at den hyperbare diuresen hadde avtatt.

En enklere sammenlikning av dykkerne med og uten dekompresjonssykdom er å registrere deres vanninntak i løpet av dagen på båten. Sommeren i Egypt er meget varm, med luft temperatur mellom 35 og 45 grader celsius. Det er ikke gjort systematiske studier her på hvor mye væske en person som dykker bør drikke hver dag for å holde seg relativt velhydrert, men ved trykkammeret i Sharm el Sheikh er den stående anbefalingen et inntak av minimum 2 liter vann per dag når man oppholder seg utendørs og dykker. Driker man 1,5L vann eller mindre blir man automatisk regnet som relativt dehydrert i deres studier. Det er selvfølgelig individuelle forskjeller på hvor mye væske en person trenger, men med denne grensen som grunnlag er det lettere å sammenlikne dykkerne med og uten dekompresjonssykdom. Det gjennomsnittlige vanninntaket hos de med dekompresjonssykdom var høyere enn hos dykkerne på båten (2,4L i forhold til 2,2L), men mitt materiale fra trykkammeret er for lite. Halvparten hadde drukket mindre enn 1,5L vann sammenliknet med 40 % av dykkerne på båten. Muligens drakk dykkerne på båten mer vann i løpet av dagen fordi jeg var om bord og snakket om dehydrering og dykkersyke? (Samtidig må det nevnes at 5 % av dykkerne faktisk drakk mindre enn 0,5L vann hele dagen allikevel!). Materialet fra journalgjennomgangen ved trykkammeret i Sharm el Sheikh inneholder et mye større antall personer med



dekompresjonssykdom enn mitt materiale. Inntak av vann er ikke nedtegnet systematisk i disse journalene, men i de fleste finnes det noe informasjon om dykkerens hydreringsstatus. 39 % av dykkerne ble definert som dehydrerte på bakgrunn av manglende inntak av vann i løpet av den aktuelle dykkedagen. Det ser ut til at andel relativt dehydrerte dykkere er ganske likt, uavhengig av hvilken gruppe dykkere man undersøker – med eller uten dekompresjonssykdom (fig 9).



Figur 9 Sammenlikning av antall dehydrerte dykkere basert på opplysninger om inntak av vann i løpet av dagen på dykkebåten. Antall antatt dehydrerte er henholdsvis 40 %, 50 % og 39 %. [8]

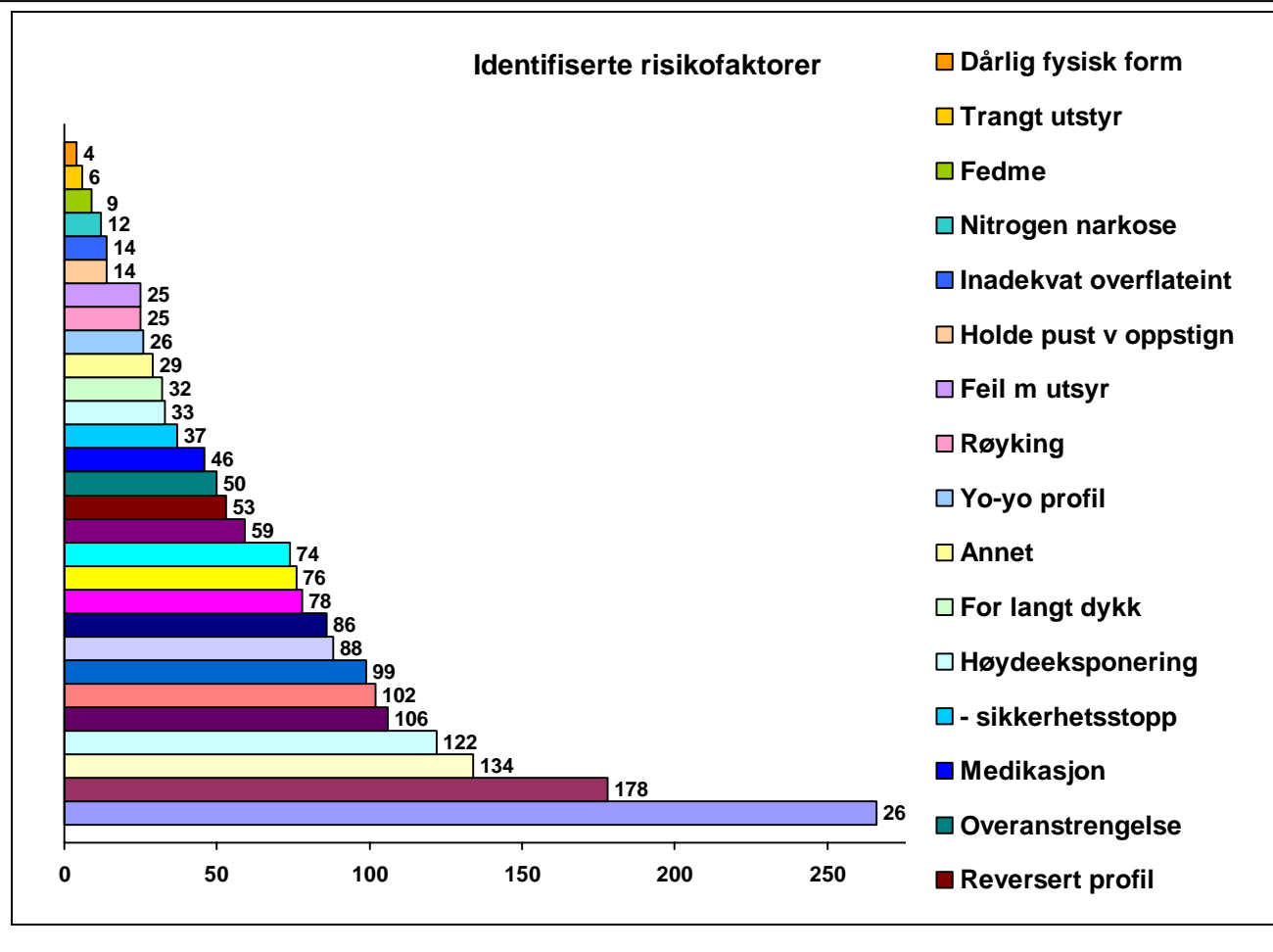
KONKLUSJON

Forsøk har vist at det hastighetsbestemmende leddet ved eliminering av nitrogen ligger i overgangen mellom vev og blod i mye større grad enn i overgangen mellom blod og alveoler [36]. I denne overgangen er det hovedsakelig perfusjonsraten som er hastighetsbestemmende. En redusert perfusjon, for eksempel pga dehydrering, kan teoretisk sett være en medvirkende faktor til nedsatt fysiologisk eliminering av nitrogen og økt bobledannelse ved dekompresjon [9,80,81]. Bobledannelse etter dekompresjon er invers proporsjonal med serum overflatespenning og det er funnet økt plasma overflatespenning hos velhydrerte dykkere [75]. Dette kan muligens bidra til nedsatt bobledannelse under og etter et dykk.

Dehydrering fører til hypovolemi og nedsatt mikrosirkulasjon, men det finnes ingen data som gir holdepunkter for hvordan hydreringstilstanden hos en dykker påvirker risiko for utvikling av dekompresjonssykdom. Reforsøk har gitt sprikende resultater. Dromsky et al påviste at normalt hydrerte gris har mindre risiko for dekompresjonssykdom enn gris behandlet med diuretika og væskerestriksjon før kompresjon og dekompresjon [75], mens et annet forsøk ga motsatt resultat; det kunne ikke påvises forskjeller i utvikling av dekompresjonssykdom hos dehydrerte gris sammenliknet med velhydrerte forsøksdyr [82].

Ut ifra resultatene i denne studien kan jeg ikke trekke konklusjonen at dykkerne som fikk dekompresjonssykdom var mer dehydrerte enn dykkerne på båten som ikke rapporterte symptomer. Materialet mitt fra trykkammeret og fra båtene er for lite. USG verdiene i urinprøvene til dykkerne på båten, avlagt etter endt dykking, er ikke et godt uttrykk for dykkerens hydreringstilstand, men sterkt påvirket av den hyperbare diuresen. I tillegg er USG verdiene hos de dekompresjonssyke sannsynligvis ikke sammenliknbare med verdiene til dykkerne på båten.

En videre studie av konsekvenser ved dehydrering hos dykkere bør være basert på målinger av plasma osmolalitet hos dykkere som behandles for dekompresjonssykdom. Kontrollgruppen i denne studien bør være meddykkere på båten den aktuelle dagen, noe som gjør sammenlikningen lettere; de vil ha dykket under liknende forhold og temperatur og til omtrent samme dyp som dykkeren med dekompresjonssykdom. Studien bør omfatte flere tilfeller enn antallet som var inkludert i denne studien. Videre undersøkelser av dette temaet vil rammes av det samme problemet som all annen forskning på dette området: når man står overfor en sykdom med så mange foreslåtte risikofaktorer som dekompresjonssykdom, hvordan kan man bevise at en eller flere av disse faktorene er utslagsgivende for utvikling av sykdommen ved et bestemt tilfelle? Hos de fleste dykkere som får dekompresjonssykdom blir det identifisert flere risikofaktorer (fig 10), er det mulig å gradere betydningen av disse, eller utelukke noen?



Figur 10 Oversikt over identifiserte medvirkende/risikofaktorer fra journalgjennomgang av dekompresjonssykdom tilfeller i Sharm el Sheikh 1993 – 2005 [8].

På tross av motstridende og ikke konklusive data i forskningen gjort på dette området, men med den sterke teoretiske basis for dehydrering som risikofaktor og kunnskapen om dehydrerende hyperbar diurese som bakgrunn, bør det allikevel være grunn god nok til å oppmuntre dykkere til å opprettholde god hydrering i forbindelse med dykking [75]



REFERANSER

1. Bert P. La pression barométrique. Paris: Masson; 1887
2. Hill L. Caisson sickness and the physiology of work in compressed air. London: Arnold, 1912:74
3. Levy E. Compressed – air illness and its engineering importance with a report of cases at the East River tunnels. Department of the Interior, Bureau of Mines, Technical Paper 285. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1922.
4. Harvey EN, Barnes DK, McElroy WD et al. Bubble formation in animals. I. Physical factors. *J Cell Comp Physiol* 1944;24:11
5. Bove AA. Risk of decompression sickness with patent foramen ovale. *Undersea Hyperb Med* 1998;25:175-8
6. Risberg J. Trykkammerbehandling 1996. *Dykkenytt* 1997;1:14-5
7. Strauss MB, Borer CB. Diving Medicine: Contemporary topics and their controversies. Baromedical Dep, Long Beach, CA, 2000.
8. Adel T, Henkel. Review of decompression illness cases treated by the Hyperbaric Medical Center in Sharm el Sheikh, Egypt from 1993-2005. Ikke publisert.
9. Plafki C, Almeling M, Welslau W. Dehydrierung als Risikofaktor für den Dekompressionsunfall beim Sporttauchen - ein Fallbericht (Dehydration – a risk factor for the decompression – accident in diving). *Dtsch Z Sportmed.* 1997;48(6):242-4
10. Dovenbarger J, Uguccioni D. Report on Decompression Illness and Diving Fatalities. Durham, NC, Divers Alert Network, 1999
11. Gardener M, Forbes C, Mitchell SJ. One hundred cases of decompression illness treated in New Zealand during 1995. *South Pacific Underwater Med Soc J* 1996;26:222-6
12. Richardson K, Mitchell SJ, Davis MF, et al. Decompression illness in New Zealand divers: the 1996 experience. *South Pacific Underwater Med Soc J* 1998;28:50-5
13. Vann RD, Uguccioni DM, editors. Report on decompression illness and diving fatalities. Durham, NC. Divers Alert Network, 2000.
14. Bjørnstad J, Nyland H, Skeidsvoll H, Aanderud L, Eidsvik S. Nevrologisk trykkfallssyke hos sportsdykkere. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002;122:1649-51
15. Tikuisis P, Gerth WA. Decompression theory. I;Brubakk AO, Neuman TS, editors. Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving. 5th ed. Edinburgh, Saunders;2003:420.
16. Tikuisis P, Gerth WA. Decompression theory. I;Brubakk AO, Neuman TS, editors. Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving. 5th ed. Edinburgh, Saunders;2003:419-54.
17. Hills BA. Decompression sickness: the biophysical basis of prevention and treatment. Chichester: John Wiley and Sons, 1977.
18. Zeng Q, Durben DJ, Wolf GH, et al. Liquids at large negative pressures: water at the homogenous nucleation limit. *Science* 1991;254:829-32
19. Harvey EN. Physical factors in bubble formation. Fulton JF, eds. Decompression sickness. Philadelphia: Saunders;1951:90-114.
20. Becker R, Doering W. Kinetic treatment of vaporous nucleation. *Ann Phys* 1935;24:719-52
21. Church CC. Spontaneous homogenous nucleation, inertial cavitation and the safety of diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol* 2002;10:1349-64
22. Fisher JC. The fracture of liquids. *J Appl Phys* 1948;19:1062-7
23. Hertz J. Spontaneous cavitation in liquids free of nuclei. *Fortschritte der Akustik DAGA* 1988:439-42.

24. Walder DN, Evans A. In vivo nuclear fission in the aetiology of decompression sickness. *Nature* 1974;252:696-7
25. Sette D, Wanderlingh F. Nucleation by cosmic rays in ultrasonic cavitation. *Phys Re* 1962;125:409-17
26. Gerth WA, Hemmingsen EA. Heterogenous nucleation of bubbles at solid surfaces in gas-supersaturated aqueous solutions. *J Colloid Interface Sci* 1980;74:80-89
27. Ward CA, Johnson WR, Venter RD, et al. Heterogeneous bubble nucleation and conditions for growth in a liquid-gas system of constant mass and volume. *J Appl Phys* 1983;54:1833-43
28. Apfel FE. Vapour nucleation at a liquid-liquid interface. *J Chem Phys* 1971;54:62-3
29. Vann RD. Mechanisms and risks of decompression. I; Bove AA., Davis JC, eds. *Diving Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders;2004:127-64
30. Tikuisis P. Modeling the observations of in vivo bubble formation with hydrophobic crevices. *Undersea Biomed Res* 1986;13:165-80
31. Hills BA. A hydrophobic oligolamellar lining to the vascular lumen in some organs. *Undersea Biomed Res* 1992;19:107-20
32. Yount DE, Kunkle TD, D'Arrigo JS, et al. Stabilization of gas vacitation nuclei by surface-active compounds. *Aviat Space Environ Med* 1977;48:185-9
33. Yount DE, Hoffman DC. On the use of bubble formation model to calculate diving tables. *Aviat Space Environ Med* 1986;57:149-156
34. Nishi RY, Brubakk AO, Eftedal OS. Bubble Detection. I; Brubakk AO, Neuman TS, editors. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving*. 5th ed. Edinburgh, Saunders;2003:501-29
35. Dutka AJ, Long term effects on the central nervous system. I; Brubakk AO, Neuman TS, editors. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving*. 5th ed. Edinburgh, Saunders;2003:680-99
36. Doolette DJ, Mitchell SJ. The Physiological kinetics of nitrogen and the prevention of decompression sickness. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(1):1-14
37. Lee YC, Wu YC, Gerth WA, et al. Absence of intravascular bubble nucleation in dead rats. *Undersea Hyperb Med* 1993;20:289-96
38. Dutka AJ, Francis TJF. Pathophysiology of decompression sickness. I; Bove AA., Davis JC, eds. *Diving Medicine*, 4th ed. Philadelphia, Saunders;2004:159
39. Thorsen T, Dalen H, Bjerkvig R, et al. Transmission and scanning electron microscopy of N₂ microbubble activated human platelets in vitro. *Undersea Biomed Res* 1987;4:45-58
40. Hallenbeck JM, Anderson JC. Pathogenesis of the decompression disorders. I; Bennett PB, Elliott, DH, editors. *The physiology of medicine and diving*. 3rd ed. San Pedro, CA: best publications 1982
41. Helps SC, Gorman DF. Air embolism of the brain in rabbits pre-treated with mechlorethamine. *Stroke* 1991;22:351-4
42. Philip RB, Inwood MJ, Warren BC. Interactions between gas bubbles and components of the blood; implications in decompression sickness. *Aerospace Med* 1972;43:946-53
43. Ward CA, McCullough D, Fraser WD. Relation between complement activation and susceptibility to decompression sickness. *J Appl Phys* 1987;62:1160-6
44. Levin LL, Stewart GJ, Lynch PR, Bove AA. Blood and blood vessel wall changes induced by decompression sickness in dogs. *J Appl Phys* 1981;50:944-9
45. Philp RB, Ackles KN, Inwood MJ, et al. Changes in the hemostatic system and in blood and urine chemistry of human subjects following decompression from a hyperbaric environment. *Aerospace Med* 1972;43:498-505

46. Hallenbeck JM, Bove AA, Moquin R, et al. Accelerated coagulation of whole blood and cell free plasma by bubbling in vitro. *Aerospace Med* 1973;44:712
47. Bove AA, Hellanbeck JM, Elliott DH. Changes in blood and plasma volume in dogs during decompression sickness. *Aerosp Med* 1974;45:49-55
48. Holmsen H, Day HJ. The selectivity of the thrombin-induced platelet release reaction: subcellular localization of released and retained constituents. *J Lab Clin Med* 1970;75:840-855
49. Hathaway WE, Belhasen LP, Hathaway HS. Evidence for a new plasma thromboplastin factor. *Blood* 1965;26:521-532
50. Park YS, Claybaugh JR, Shiraki K, Mohri M. Renal function in hyperbaric environment. *Appl Human Sci* 1998;17(1):1-8
51. Sagawa S, Takeuchi H, Mohri M, Claybaugh JR, Shiraki K, Hong SK. Body fluid balance and renal function during saturation dives. I; Shiraki K, Sagawa S, Yousef MK eds. *Physiological basis of occupational health: Stressful environments*, Academic Press, Amsterdam, The Netherlands. 1996:147-55
52. Niu AKC, Hong SK, Claybaugh JR, Goldinger JM, Kwon O, Li M, Randall E, Lundgren CEG. Absence of diuresis during a 7-day saturation dive at 2,5 ATA N₂-O₂. *Undersea Biomed Res* 1990;17:189-99
53. Moore TO, Morlock JF, Lally DA, Hong SK. Thermal cost of saturation diving: respiratory and whole body heat loss at 16,1 ATA. I; *Studies on human performance in the sea*. Vol. 1. Sea Grant Miscellaneous Report. University of Hawaii. 1975:181-96
54. Takeuchi H, Mohri M, Shiraki K, Lin YC, Claybaugh JR, Hong SK. Diurnal renal responses in man to water loading at sea level and 31 ATA. *Undersea Biomed Res* 1995;22:61-71
55. Claybaugh JR, Hong SK, Matsui N, Nakayama H, Park YS, Matsuda M. Responses of salt water regulating hormones during a saturation dive to 31 ATA. *Undersea Biomed Res* 1984;11:65-80
56. Claybaugh JR, Matsui N, Hong SK, Park YS, Nakayama H, Shiraki K. A 7-day dry saturation dive at 31 ATA. Alterations in basal and circadian endocrinology. *Undersea Biomed Res* 1987;14:401-12
57. Claybaugh JR, Goldinger JM, Moon RE, Fawcett TA, Exposito AG, Hong SK, Holthaus J, Benett PB. Urinary vasopressin and aldosterone and plasma volume during a saturation dive to 450 m. *Undersea Biomed Res* 1992;19:295-304
58. Hong SK, Claybaugh JR, Frattali V, Johnson R, Kurata F, Matsuda M, McDonough AA, Paganelli CV, Smith RM, Webb P. A 17-day dry saturation dive at 18,6 ATA. Body fluid balance. *Undersea Biomed Res* 1977;4:247-65
59. Miyamoto N, Matsui N, Inoue I, Seo H, Nakabayashi K, Oiwa H. Hyperbaric diuresis is associated with decreased antidiuretic hormone and increased atrial natriuretic polypeptide in humans. *Jpn J Physiol* 1991;41:85-99
60. Nyström J. Dykking og flyging. Glaxo Smith Kline. 2002:25-37.
61. Tao HY, Chen HJ, Zhang H, Gno J, Rong FK. Urinary ANP, ADH and electrolyte excretion during saturation excursion diving to pressures equivalent to 250 and 300 m. *Undersea Biomed Res* 1992;19(3):159-69
62. Divers Alert Network, Annual reports 1998-2006, www.diversalertnetwork.org
63. James T, Francis R, Mitchell SJ. Manifestations of decompression disorders. I; Brubakk AO, Neuman TS, editors. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving*. 5th ed. Edinburgh, Saunders ;2003:578-99
64. Carturan D, Boussuges A, Burnet H, Fondarai J, Vanuxem P, Gardette B. Circulating venous bubbles in recreational diving: relationships with age, weight, maximal oxygen uptake and body fat percentage. *Int J Sports Med* 1990;20:410-4

65. Lam TH, Yau KP. Analysis of some individual risk factors for decompression sickness in Hong Kong. *Undersea Biomed Res* 1989;16:283-92
66. Eckenhoff RG, Olstad CS, Carrod G. Human dose-response relationship for decompression and endogenous bubble formation. *J Appl Physiol* 1990;69:914-8
67. Jauchem JR, Waligora JM, Conkin J, et al. Blood biochemical factors in humans resistant and susceptible to formation of venous gas emboli during decompression. *Eur J Appl Physiol* 1986;55:68-73
68. Wisløff U, Brubakk AO. Aerobic endurance training reduces bubble formation and increases survival in rats exposed to hyperbaric pressure. *J Physiol* 2001;537:607-11
69. Arntzen AJ, Eidsvik S. *Norske dykke- og behandlingstabeller*. Bergen: X-dykk 1991
70. Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. Decompression sickness – clinical manifestations. I: Edmonds C, Lowry C, Pennefather J. *Diving and subaquatic medicine*. 2nd ed. Mosman, N.S.W., Australia: Diving Medical Centre, 1981:145-59.
71. Van der Aue OE, Brinton ES, Kellar Rj. Surface decompression: derivation and testing of decompression tables with safety limits for certain depths and exposures. Panama City (FL): U.S.Navy experimental diving unit, 1945. Report no. 5-45.
72. Mekjavic IB, Kakitsuba N. Effect of peripheral temperature on the formation of venous gas bubbles. *Undersea Biomed Res* 1989;16:391-401
73. Van der Aue OE, Kellar RJ, Brinton ES. The effect of exercise during decompression from increased barometric pressures on the incidence of decompression sickness in man. Panama City (FL): U.S.Navy experimental diving unit, 1949. Report no. 8-49
74. Yamami N, Mano Y, Shibayama M, et al. Driving to altitude after diving and decompression sickness. *Undersea Hyperb Med* 2000;27 Suppl.:51
75. James T, Francis R, Mitchell SJ. Pathophysiology of decompression sickness. I; Brubakk AO, Neuman TS, editors. *Bennett and Elliott's Physiology and Medicine of diving*. 5th ed. Edinburgh, Saunders ;2003:530-556
76. Armstrong LE, Maresh CM, Castellani JW, Bergeron MF, Kenefick RW, LaGasse KE, Riebe D. Urinary indices of hydration status. *Int J Sport Nutr* 1994;4(3):256-79
77. Oppliger RA, Magnes SA, Popowski LA, Gisolfi CV. Accuracy of urine specific gravity and osmolality as indicators of hydration status. *Int J Sport Nutr* 2005;15(3):236-51
78. Popowski LA, Oppliger RA, Patrick LG, Johnson RF, Kim Johnson A, Gisolfi CV. Blood and urinary measures of hydration status during progressive acute dehydration. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33(5):747-53
79. Kavouras SA. Assessing hydration status. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:519-24
80. Hoiberg A. Consequences of US Navy diving mishaps: Decompression sickness. *Undersea Biomed Res*. 1986;13:383-94
81. Dembert ML, Jekel JF, Mooney LW. Health risk factors for the development of decompression sickness amongst US Navy divers. *Undersea Biomed Res* 1984;11:395-406
82. Broome JR, Kittel CL, Dick EJ. Failure of pre-dive hydration status to influence neurological DCI rate in pigs. *Undersea Hyperb Med* 1995;22 suppl.:52